Aus dem Physiologisch-chemischen Institut
(Prof. Dr. K. Spiro)

Versuche über Jodbindung an aromatische Körper

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

eingereicht von

Adolf Jezler, med. pract.
aus Basel.

1925

Genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
auf Antrag von Prof. Dr. K. Spiro.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck
aus Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Band 46.

Meinem Vater.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548825_0150

I.

Unter den anorganischen Substanzen der belebten und unbelebten Natur ist in neuerer Zeit dem Jod besondere Beachtung durch die biologische Forschung zuteil geworden. Das rein quantitative Vorkommen dieses relativ seltenen Halogens könnte die Bedeutung, die man ihm für den tierischen wie menschlichen Organismus beimißt, keineswegs erklären. Veranlassung dazu gab vielmehr die Kropffrage oder, allgemeiner gefaßt, das *Schilddrüsenproblem.*

Es ist kaum verwunderlich, daß eine Krankheit, die so ausgesprochen endemisch auftritt und so schwerwiegende Erscheinungen macht, wie der Kropf, je und je das Interesse *ätiologischer Forschung* auf sich gelenkt hat. Dieses Massenexperiment der Natur zu erklären, hat zu einer Unzahl von Hypothesen geführt. Auf alle diese Entstehungstheorien auch nur resumierend einzugehen, entbehrt im Rahmen meiner Arbeit einer Berechtigung. Wir müssen uns darauf beschränken, lediglich die Stellung der Jodfrage innerhalb des großen Kropfproblems zu skizzieren. Von den hauptsächlichen Kategorien, in die wir die bisherigen ätiologischen Theorien gliedern können, nämlich in eine *miasmatisch-infektiöse* (Kontakttheorie), eine *hydro-tellurische* und in eine *rein chemische*, scheidet die erste demnach von vornherein aus unseren Betrachtungen aus und die zweite können wir nur als der dritten (rein chemischen) Theorie subordiniert betrachten.

Die *chemische Ätiologie* befaßt sich ihrerseits auf zwei verschiedene Arten mit dem Kropfproblem. Die einen suchen in den verschiedensten chemischen Stoffen eine kropfbildende oder begünstigende Schädlichkeit zu entdecken und glauben sie auch in verschiedensten Stoffen gefunden zu haben. Andere sehen die chemisch bedingte Kropfursache vielmehr in einem Fehlen eines zur gesunden Entwicklung notwendigen

Stoffes. Als solch ein gegebenenfalls mangelnder Stoff ist das *Jod* erkannt worden.

Die Idee, Kropf und Jodmangel in einen Kausalzusammenhang zu bringen, finden wir schon Mitte des vorigen Jahrhunderts in den Arbeiten von *Chatin*[1]), der an Hand seiner für die damalige Zeit erstaunlich exakten Jodanalysen bereits klar die Beziehungen hervorhob. Seither ist der Zusammenhang mehrmals bestätigt und auch mit therapeutisch-prophylaktischen Beispielen belegt worden. Einen erneuten Anstoß gab 1895 die Entdeckung *Baumanns*[2]), der Jod als Bestandteil der Schilddrüse nachweisen konnte, und zwar in einer organischen Bindung, die vor 6 Jahren *Kendall*[3]) durch alkalische Hydrolyse als Natriumsalz isolieren und synthetisch darstellen konnte (Jodthyroxin).

Im weiteren Verfolgen der Jodtheorie sind vor allem die Namen dreier schweizerischer Autoren zu nennen: *Hunziker, Bayard* und *Eggenschwiler. — Wagner von Jauregg*[4]) spricht direkt von der „*neuen Schweizer Jodmangeltheorie*": „Wenn dem Menschen durch Luft, Wasser und Nahrung nicht genügend Jod zugeführt wird, muß die Schilddrüse durch Vermehren ihrer spezifischen Drüsensubstanz dieses Manko wettmachen und es entsteht der Kropf."

Hunziker[5]) ist 1915 in aprioristischer Weise an das Jod-Kropfproblem herangetreten und hat in der Erkenntnis, daß Kropf eine physiologische Anpassung an die ungenügenden Jodangebote darstelle, sich eine Vorstellung über die mutmaßliche Verteilung des Jods an der Erdoberfläche gemacht. 1918 unterzog *Hunziker*[5]) speziell die Verhältnisse der Schweiz betreffend Kropf einer Prüfung. Das Beobachtungsmaterial war eine sorgfältig zusammengestellte Statistik. Das Ergebnis, daß speziell eine Zone mittlerer Höhenlage (600—1000 m ü. M. auf der Niethammerschen Karte mittlerer Höhen) besonders hohe prozentuale Kropfzahlen aufweist, stimmt überein mit den ungünstigen Bedingungen, die für ein Jodvorkommen in dieser Höhenlage gegeben sind; hohe Niederschläge und geringe Temperaturen begünstigen hier ein Auslaugen der Böden und verhindern eine ausgiebige Stapelung von Jodsalzen. Diese Abhängigkeit des Jodniveaus bzw. der Schilddrüsengröße von den an sich unabänderlichen klimatischen Bedingungen des Ortes hat *Hunziker* neuerdings in ausführlicher Weise[7]) darzulegen versucht.

Bayard[8]) hat 1918 als erster wieder die praktische Seite der Frage der Kropftherapie mit Jod in Angriff genommen und bei seinen Versuchen mittels sehr kleiner Jodmengen ($^4/_{100}$ mg JK pro die) der Hypothyreose entgegenzuwirken, in einigen Walliser Dörfern offensichtlichen Erfolg gehabt. Nach ihm ist die Kropfkrankheit als „deficiency disease" in Parallele zu setzen mit Beri-Beri, Skorbut usw.

Eine allgemeine Kropfprophylaxe (mittels jodhaltigem „Vollsalz") wurde erstmals 1922 im Kanton Appenzell eingeleitet auf Initiative Dr. *Eggenbergers*'[9]).

Über ein ähnliches Vorgehen berichten neuerdings *Lill*[10]) (Schulprophylaxe in Würzburg mit Jodglidine-Tabletten) und *Mc. Clendon* und *J. C. Hathaway*[11]) (künstliche Anreicherung des Trinkwassers mit Jodsalzen in einigen nordamerikanischen Städten).

Die Jodtheorie hat u. a. den bestimmten Vorzug, daß sie den Kropfschaden nicht mehr wie bisher nur in *einer* Quelle wie Luft, Wasser oder Boden sucht, sondern geht aus von der richtigen Erkenntnis, daß ein Stoff, der als Nahrungsmittel dienen soll, sowohl in pflanzlichen wie tierischen Produkten, in Luft, wie in Wasser oder in den Böden enthalten sein und direkt oder indirekt ausgenutzt werden kann. Dabei ist aber festzustellen, daß der Jodgehalt der Luft und des Wassers mit

seiner direkten Ausnützbarkeit für den Organismus gegenüber dem Jod der festen Nahrung ganz in den Hintergrund tritt.

Diese chemische Kropftheorie hat neuerdings durch die Untersuchungen am schweizerischen Gesundheitsamt durch *Th. von Fellenberg*[12]) eine sehr wesentliche Stütze erhalten.

Mit einer aufs sorgfältigste ausgearbeiteten Methodik gelang es hier, Jod noch in kleinsten Quantitäten (Millionstel Gramm $= \gamma$) quantitativ zu bestimmen. Die Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen war mit ihrer Technik kaum mehr imstande, Mengen von unter 2000 γ nachzuweisen. So kann man sich auch wahrscheinlich das Ergebnis der 1922 veröffentlichten Untersuchungen über den Jodgehalt der Schilddrüsen [*Klinger, Herzfeld*[13])] erklären, die in einer Anzahl Schilddrüsen kein Jod fanden und dies Halogen nicht mehr als unerläßlichen Bestandteil des Sekrets betrachten wollten.

Für die Kropfprophylaxe ist unter den Mitteilungen von *v. Fellenberg* von besonderer Wichtigkeit, daß auch hier wieder klar eine Beziehung zwischen Jodmangel und Kropfendemie nachgewiesen werden konnte (Chaux-de-Fonds/Signau; Effingen/Kaisten).

Unter diesen verschiedenen Mitteilungen über den Jodgehalt der Nahrungsmittel und anderer pflanzlicher und tierischer Produkte, der Luft, der Niederschläge, der Böden usw. hat uns insbesondere die Mitteilung VII[14]) interessiert, weil hier genauer auf die Frage der Jodbindung und speziell der Beziehungen zwischen Jodbindung und Wasserstoffionenkonzentration eingegangen wird.

Mag nun die Jodmangeltheorie in dieser oder jener Fassung bestritten werden und für die restlose Klärung des Problems als nicht genügend betrachtet werden, mögen da und dort ganz anderslautende Hypothesen wieder aufgestellt werden — Beziehungen zu Radiumemanationen [*v. Pfaundler*[15])], Kropf als Folge von Überernährung mit Fetten [*Mc. Carrison*[16])], Zusammenhang mit Vitaminmangel [*Stiner*[17])] — die Tatsache, daß das Jod hier als wichtiger Faktor anzuerkennen ist, wird doch kaum mehr ernsthaft bestritten werden können, und gerade die gegenwärtig ohne große Opposition in verschiedenen Ländern (Österreich, Bayern und vor allem in der Schweiz) eingeleitete *staatliche Kropfprophylaxe* bestätigt dies.

Man muß sich dabei freilich bewußt bleiben, daß man in Anerkennung der Jodmangeltheorie lediglich *einen* exogenen ursächlichen Faktor heraushebt. Daß dem so sehr variierenden Jodangebot auch ein individuell sehr verschiedener Jodbedarf gegenübersteht, der seinerseits für die eventuelle Kropfbildung entscheidend sein dürfte, ist klar. Dieses „Jodspeicherungsvermögen" der Schilddrüse kann in mannigfacher Weise beeinflußt werden: durch infektiöse Einflüsse (Thyreoiditis im Sinne von *de Quervain*), Ernährungsstörung [*v. Wagner*[18])], Konstitu-

tion, Schwangerschaft, Temperament [*Hunziker*[19]), *Adler*[20])]. Auf die Frage der Erblichkeit sporadischer Kropffälle ist neuerdings *Siemens*[21]) eingetreten. Daß auf den Jodbedarf das Alter als solches unverkennbaren Einfluß übt, geht aus den Untersuchungen von *Müller*[22]) hervor, der bei Jodbestimmungen an Schilddrüsen einen zunehmenden Gehalt derselben an Jod bis zu einem gewissen, höheren Alter feststellen konnte, der erst im Senium rasch abfiel. Daß fernerhin Körperanstrengung und Fieber einen verstärkten Jodverbrauch zur Folge haben, konnte *von Fellenberg*[23]) in seinen instruktiven Untersuchungen über Jodstoffwechsel klar darlegen.

II.

Das Jod ist ein körpereigenes Element. Als solches macht es den regressiven Stoffwechsel mit. Stetsfort wird es, wenn auch in äußerst geringen Mengen, vom gesunden Organismus gefordert.

Wir haben uns nun die Frage gestellt:

Wie können wir uns von der Art der Jodbindung im Organismus etwelche Kenntnis verschaffen?

Wir vermögen allerdings bei unseren Versuchen in vitro die Verhältnisse in der Natur nur in ganz grober Weise nachahmen. Die Einfachheit der Ausführung hat zur Folge, daß eine ganze Reihe von sonst bedeutsamen Faktoren außer acht gelassen werden oder zum mindesten als konstant vorausgesetzt werden muß.

Ausgehend von der Tatsache, daß die für uns wichtigste Jodverbindung, das von *Kendall* isolierte Thyroxin, jedenfalls einen aromatischen Kern enthält, und daß ferner die ebenfalls bekannte Jodbindung in einigen tierischen und pflanzlichen Organismen [Jodospongin in den Schwämmen, Jodgorgosäure in den Korallen u. a.[24]] ihrerseits auch ihr Jod am *aromatischen* Kern gebunden haben, wie das auch bei den im Organismus vorkommenden Bromverbindungen der Fall ist, präzisieren wir unsere Fragestellung weiter dahin: *Unter welchen Bedingungen tritt Jod an den aromatischen Kern? Ist ferner das Vorherrschen der rein chemischen Bindung bzw. der physikalisch chemischen (adsorptiven) Bindung durch gewisse Gesetzmäßigkeiten gegeben?*

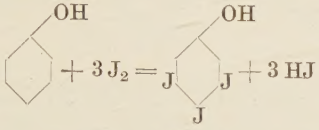
III.

Als aromatischer Körper diente uns zu unserem einfachen *Modellversuch Phenol.* Die Methodik des Vorgehens war gegeben durch die Arbeiten von *Penny* und *Kossler*[25]). Unter Einhaltung ganz bestimmter Bedingungen wird dort eine quantitativ bestimmbare, ganz konstante Jodphenolverbindung hergestellt, die ihrerseits wieder Schlüsse auf die Quantität des zugesetzten Phenols erlaubt. Dabei war die Menge des Phenols die gesuchte Größe. In unseren Versuchen sollte umgekehrt

die Menge des gebundenen Jods bei konstantem Phenolgehalt bestimmt werden. Und war dort Wert darauf gelegt, stets unter gleichen Bedingungen zu arbeiten, so suchten wir im Gegenteil auch in den Bedingungen zu variieren.

Einer stets in gleicher Menge (1 ccm) abpipettierten Phenollösung wird eine stets gleiche Menge titrierte n/10 Jodlösung (5 ccm) zugesetzt. Die bei *Kossler* und *Penny* dauernd stark alkalisch gewählte Reaktion wird in unseren Versuchen variiert.

Es war bekannt, daß die Reaktion:



nur in stark alkalischem Milieu maßanalytisch für die Phenole wertbar verläuft, d. h. auf die eigenen Versuche bezogen, nur bei $p_H > 10$. Nur hier findet eine Bindung von genau drei Molekülen Jod an ein Molekül Phenol (Trijodphenol) statt. Jede Änderung der Reaktion bringt auch eine Änderung der Bindung, teils wird mehr, teils weniger Jod gebunden. Wie man sich im einzelnen Fall diese Bindung strukturchemisch vorzustellen hat, soll hier nicht erörtert werden. Jedenfalls wird das Jod nicht nur an den Kern additiv, sondern auch unter Substitution gebunden. Eine unter sich variierende Kombination beider Bindungsarten kann die ganz allmählich sich ändernden gebundenen Jodmengen erklären.

Die Reaktion bzw. Wasserstoffionen-Konzentration in genau bestimmbarer Weise zu variieren, sind wir imstande durch die Methode der Pufferung. In unserem Falle waren es Gemische von primären und sekundären Phosphaten, die wir unserm Phenoljodgemenge in verschiedenem Verhältnis (jeweilen 10 ccm) zugesetzt haben. Nach *Sörensen* ließ sich der zugehörige Reaktionswert als p_H tabellarisch bestimmen.

In Tabelle 1 sind die von 1 ccm einer 1,4proz. Phenollösung gebundenen Jodmengen in Milligrammen bei wechselndem H zahlenmäßig aufgeführt. Die Bestimmung geschah durch Titration mit genau eingestellter n/10-Natriumthiosulfatlösung unter Berücksichtigung der verschiedenen Lösungstitres. Aus dieser Tabelle und übersichtlicher noch aus Tafel 1 können wir folgendes feststellen: Die im stark alkalischen Milieu ($p_H > 10$) vorgenommene Titrierung ergibt Werte, die Rückschlüsse auf die Phenolkonzentration

Tabelle 1. *Bindung von Jod an Phenol.* 1 ccm 1,4 proz. Phenollösg. Primäre und sekundäre Phosphate als Pufferung.

p_H	gebundenes Jod in mg
> 10,00	1,18
8,00	1,19
7,17	1,23
6,98	1,23
6,81	1,21
6,64	1,13
6,00	0,71
5,60	0,46

in der Gebrauchslösung zulassen. Diese Zahl bedeutet aber vielleicht kein Optimum an gebundenem Jod. Die Zahlen scheinen mit fallenden p_H-Werten noch etwas anzusteigen, um erst in der Gegend des

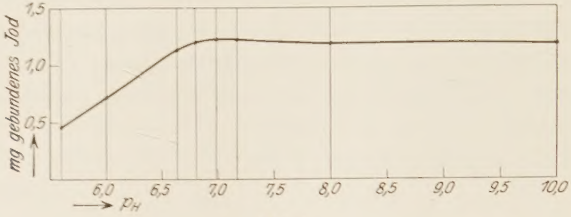


Abb. 1.

Neutralpunktes ihren maximalen Wert zu erreichen. Die betreffenden Titrationszahlen variieren aber nur wenig außerhalb der Fehlergrenze und sind nur mit Vorsicht zu bewerten. Hinter p_H 6,5 beginnt die Kurve sich rasch der Abszisse zu nähern und scheint einem Nullwert zuzustreben.

Tabelle 2. *Bindung von Jod an Phenol.* 1 ccm n/50 Phenol, zugleich mit n/10 NaOH in verschiedener Konzentration als Pufferung.

gebundenes Jod in mg	p_H
0,2	
0,4	
0,88	
1,13	zunehmende
0,9	Alkalität

Zu annähernd gleichem Ergebnis führten auch Versuche, in denen, um eine eventuelle spezifische Einwirkung des PO_4-Ions auszuschalten (s. unten), statt der Phosphatpufferung ein Gemisch von Phenol und Natronlauge (Tabelle 2) die Alkalität abstufte. Auch hier war im Maximal-alkalischen ein Titrationswert zu erhalten, der mit fallender p_H-Konzentration noch etwas überschritten wurde, um wiederum nach der sauren Seite zu stark abzufallen. Da es sich hier nur um eine angenäherte Festlegung der p_H-Werte gehandelt hat, wurde von einer kurvenmäßigen Darstellung Abstand genommen.

Einen ähnlichen Mangel, wenn auch in geringerem Grade, scheinen nun aber auch die Versuche von Tabelle 1 aufzuweisen: die genau errechneten p_H-Werte mittels Phosphaten müssen durch das überall zugesetzte und ebenfalls dissoziierende Phenol eine Änderung erfahren haben, eine Verschiebungsgröße, die allerdings bei Berücksichtigung der betr. Lösungen nach Berechnung auf Grund der Dissoziationskonstanten zahlenmäßig kaum ins Gewicht fallen kann.

Jedenfalls ist diese Fehlergröße in Tabelle 3 (bzw. Tafel 2) ausgeschaltet, wo die p_H-Konzentration zugleich die zuzusetzende Phenolmenge als Pufferung enthält. Hier lassen sich die p_H-Werte nach der Formel

$$p_H = k \frac{[\text{Phenol}]}{[\text{Natriumphenolat}]}$$

berechnen, wobei $k = 1 \cdot 10^{-10}$ (*Wakker*) und die Konzentrationen in Mol zu verstehen sind.

Tabelle 3 und Tafel 2 lassen erkennen, daß mit fallendem p_H die Zahlen für gebundenes Jod abnehmen und bereits in der Gegend des Neutralpunktes sehr kleine Werte erreichen. War in einer Versuchs-

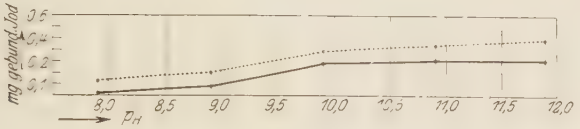


Abb. 2.

reihe die Einwirkung des Phenols auf Jod während kurzer Zeit bei 60° C vor sich gegangen, so geschah dies in einer zweiten Reihe (Tafel 2, punktierte Linie) bei Zimmertemperatur und bei Stehen während ca. 12 Stunden. Die dabei erhaltenen durchwegs höheren Werte lassen den Schluß zu, daß die Zeit auf den quantitativen Verlauf der Bindung einen unverkennbaren Einfluß hat. Diese Erfahrung wußten wir uns für unsere späteren Eiweißversuche zunutze zu machen.

Tabelle 3. *Bindung von Jod an Phenol.* 2 ccm n 100 Phenol (zugleich als Puffergemisch Phenol n/100 : Phenolnatrium n/100).

p_H	gebundenes Jod in mg	
	nach Erwärmen auf 60°	nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur
11,89	0,30	0,49
10,89	0,31	0,44
9,89	0,19	0,28
8,89	0,07	0,20
7,89	0,01	0,12

Vergleichen wir nun die bisher aufgestellten Tabellen und Kurven miteinander, so erkennen wir gewisse Differenzen. Ein anfängliches Ansteigen der Kurve bei fallendem p_H läßt sich auf Tafel 2 keineswegs feststellen: hier fällt die Kurve bereits auf alkalischer Seite deutlich ab. Da der kleine Fehler beim Fixieren der p_H nach oben Gesagtem hier nicht als Ursache in Betracht fallen kann, müssen wir den Grund des veränderten Kurvenverlaufs im *geänderten Ionenmilieu* suchen.

Daß Salze derartige Verschiebungen des physikalisch-chemischen Geschehens veranlassen können innerhalb der p_H-Reihe, haben in anderem Zusammenhang bereits *Michaelis* und *Pechstein*[26]) (Verschiebung des Flockungs-Optimums des Caseins durch Ionen, mit steigendem Salzgehalte in steigendem Maße; eine ähnliche „Asymmetrie" hatten dieselben Autoren vorher bereits für das Serumalbumin beobachtet) und *Barger* und *Field*[27]) (Beeinflussung der Jodstärkereaktion durch Ionen) feststellen können. In unsern Versuchen sind es die Salze der Phosphorsäure, die eine solche Asymmetrie des Bindungsoptimums bewirken,

und zwar, wie wir hinzufügen wollen, in einer für den Organismus günstigen Weise. Das Bindungsmaximum wird in eine p_H-Breite gelegt, die augenscheinlich der vitalen Blutreaktion entspricht. Wenn wir dazu die verschiedenen Orts [vgl. *H. Hunziker*[28])] gemachten Erfahrungen erwähnen, daß Phosphorsäure in Beziehung zum Stoffwechsel der Schilddrüse stehe, und speziell Natriumphosphat auf Morbus Basedow offensichtlich günstigen Einfluß übe, so mag die Mutmaßung eines evtl. Zusammenhangs in obenerwähnter Weise erlaubt sein. Es wäre gut verständlich, wenn der z. B. von *Bayard*[29]) erhöhte „Thyreophilie" benannte Zustand in gewisser Abhängigkeit des Ionengleichgewichts im Blute stände, in dem Sinne, daß eine für die optimale Bindung ungünstige Konzentration eine Ausschwemmung des Jods ins Blut und damit Erscheinungen der Hyperthyreose im Gefolge hätte.

IV.

In weiterer Verfolgung unserer Jodbindungsversuche glaubten wir, im *Blutserum* ein den vitalen Vorgängen noch mehr angepaßtes System gewählt zu haben.

Die Arbeiten von *F. Hofmeister*[30]) und *Kurajeff*[31]) befaßten sich bereits mit der Einführung von Jod in Eiweißkörper. Die Versuche betrafen krystallisiertes Eieralbumin, Serumalbumin und Oxyhämoglobin. Es handelte sich darum, die Bedingungen einer maximalen oder doch konstanten Jodeinführung zu ermitteln. Um von *Kurajeffs* verschiedenen Versuchen den der Jodbindung an Oxyhämoglobin herauszugreifen, so wurde hier die Reaktionsbedingung durch Zusatz von Natriumbicarbonat im Überschuß erfüllt und somit ein alkalisches Milieu geschaffen. Die Einwirkungsdauer, die einen merklichen Einfluß auf die Vollständigkeit des Vorganges haben soll, wurde auf einige Tage ausgedehnt, zumal auf die ebenfalls reaktionsbeschleunigende Temperaturerhöhung, um jeden schädlichen Einfluß auszuschließen, verzichtet wurde.

In unseren Versuchsreihen wurde zu je 2 ccm (Schweine-)Serum ein bestimmtes Gemisch primärer und sekundärer Phosphate + Wasser (zusammen 8 ccm) zugesetzt und vom ganzen Gemenge nach der Indikatorenmethode von *Sörensen* der zugehörige p_H-Wert bestimmt. Es ergab sich eine Reihe, die sich vom sauren Gebiet (5,7) über den Neutralpunkt ins Alkalische (8,05) erstreckte.

Die einzelnen 10 ccm haltenden Gemische wurden darauf mit je 10 ccm n/10-Jodlösung (in Jodkalium) beschickt. Die Gläschenserien wurden z. T. bei Zimmertemperatur, z. T. im Eisschrank, beide ca. 60 Stunden stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit ward jedes Röhrchen gleich lang zentrifugiert und die Niederschlagshöhe in Kubikzentimeter gemessen. Das Filtrat, in Portionen geteilt, wurde einer Untersuchung auf freies Jod (Thiosulfat-Titrierung) und auf Stickstoff (Methode nach *Kjeldahl*) unterzogen. Die Jodzahlen sind auf Milligramm Jod, die von 1 ccm Serum gebunden werden, bezogen; die Eiweißzahlen sind Prozente, bezogen auf 100 ccm Serum.

Tabelle 4. *Bindung von Jod an Serumeiweiß.* Primäre und sekundäre Phosphate als Pufferung nach Stehen bei *Zimmertemperatur.*

Nr.	p_H	gebundenes Jod in mg	Masse des Jodeiweißniederschlags in ccm	% Eiweißgehalt der überstehenden Flüssigkeit
1	8,05	0,63	—	7
2	7,80	0,54	—	7
3	7,75	0,46	—	7
4	7,65	0,39	Spur	7
5	7,20	0,66	7,2	—
6	6,40	0,60	7,6	—
7	6,15	0,59	7,5	—
8	5,85	0,59	3,5	—
9	5,70	0,57	3,1	—

Tabelle 5. *Bindung von Jod an Serumeiweiß.* Primäre und sekundäre Phosphate als Pufferung; nach Stehen bei *null Grad.*

Nr.	p_H	gebundenes Jod in mg	Masse des Jodeiweißniederschlags in ccm	% Eiweißgehalt der überstehenden Flüssigkeit
10	8,05	0,57	—	7
11	7,80	0,50	—	7
12	7,75	0,43	—	7
13	7,65	0,38	Spur	7
14	7,20	0,58	7,8	—
15	6,40	0,60	6,4	—
16	6,15	0,55	6,0	—
17	5,85	0,51	5,0	—
18	5,70	0,49	3,8	—

Die Ergebnisse der Versuchsreihen bei Zimmertemperatur und bei Gefrierpunktstemperatur sind gut übereinstimmend. Der Reaktionsverlauf scheint auch bei 0^0 und bei langer Einwirkungsdauer maximal zu verlaufen.

Nur in einem Punkte schienen die Resultate sich nicht zu decken. Während in allen bei Zimmertemperatur aufbewahrten Portionen beim Zentrifugieren eine klare überstehende Flüssigkeit zu erhalten war, zeigten mehrere Portionen der Nullpunktsserie (Glas 14, 15, 16) nur wenig Zentrifugat und blieben stark getrübt. Dabei wiesen die Niederschlagshöhen Werte auf, die gegenüber den entsprechenden Versuchen der andern Reihe viel zu klein erschienen. Auch eine an Kontrollversuchen vorgenommene langdauernde Zentrifugierung konnte keinen weiteren Niederschlag sedimentieren und die Trübung keineswegs aufhellen. Es war demnach möglich, daß hier die gewählte Digestionszeit bei Gefrierpunktstemperatur doch zu restlosem Ablauf der Reaktion, d. h. zum Überführen der anfänglich in fein dispersem Zustand vorhandenen, i. e. kolloidgelösten Eiweißverbindung in den grober dispersen Niederschlag nicht genügend war. Diese Annahme fand ihre Bestätigung, als sich tatsächlich nach abermaligem Stehen nach 24 Stunden ein deutlicher Niederschlag abgesetzt hatte, dessen (nach nochmaligem Zentrifugieren) abgemessene Menge zu der in erster Fraktion erhaltenen addiert, vergleichbare Resultate mit dem Parallelversuch ergab. Die überstehende Flüssigkeit war diesmal vollständig klar.

Einen gewissen Einblick in die Verteilungsverhältnisse des Eiweißes im Filtrat bzw. Niederschlag gewährte die *Kjeldahl-Bestimmung* mit Proben aus allen 18 Portionen. Parallel diesen Versuchen ward dieselbe Bestimmung *mit reinem Serum* und, zwecks Eruierung des Reststickstoffes, *mit Serum nach Ausfällen des Eiweißes* nebst entsprechenden *Nullversuchen* ausgeführt.

Die *titrimetrische Bestimmung des freien Jods in der überstehenden Flüssigkeit* ihrerseits gab Anhaltspunkte über die Menge des im Niederschlag vorhandenen Jods.

Die Ergebnisse der Jodtitration, der N-Bestimmung und der Niederschlagsmessung sind in Tabellen 4 und 5 zusammengestellt. Die Versuchsreihe bei Zimmertemperatur ist außerdem auf Tafel 3 in graphischer Weise dargestellt.

Betrachten wir nun die einzelnen Rubriken der Tabellen 4 und 5, bzw. die einzelnen Kurvenlinien auf Tafel 3, so können wir folgendes feststellen:

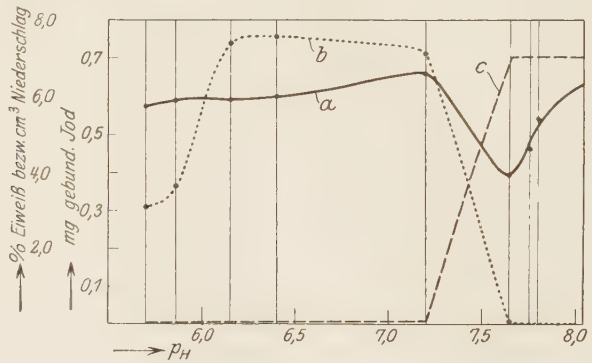


Abb. 3.

1. *Eiweiß* (Kurve c): Auf der sauren Seite wird alles Eiweiß gefällt. Im Filtrat ist solches höchstens in Spuren noch nachzuweisen. Gerade umgekehrt liegen die Verhältnisse im alkalischen Gebiet. Nach raschem Anstieg in der Gegend des Neutralpunktes findet sich Eiweiß im Filtrat gelöst, und zwar in einer Menge, die dem ermittelten (reinen) Serumeiweißwert (= 7,1) entspricht. Man kann so von einer maximalen Stabilität des Eiweißes im Alkalischen sprechen. Dieser Wert bleibt, soweit wir ihn ins alkalische Gebiet verfolgt haben, annähernd konstant.

2. *Niederschlag* (Kurve b): Mit steigendem p_H nimmt die Niederschlagsmenge rasch zu, erreicht bald ein Maximum (ca. 7 ccm), das eine kurze Strecke konstant beibehalten wird, um dann plötzlich in der Gegend des Neutralpunktes in steilem Abfall der X-Achse zuzustreben. Bei $p_H = 7{,}5$ ist jeder Niederschlag verschwunden.

Vergleichen wir nun „Eiweißmenge“ und „Niederschlagshöhe“, so können wir hier schon folgendes erkennen: Trotzdem wir bei $p_H < 7{,}0$ stets gleich wenig Eiweiß im Filtrat auffinden können, bzw. auch stets gleich große Eiweißwerte im Niederschlag annehmen müssen, steigt die Niederschlagshöhe anfänglich noch stark an, m. a. W. seine Raumerfüllung nimmt bei gleichbleibender Masse an Volumen zu mit steigenden p_H-Werten, oder, was dasselbe aussagt, der Dispersitätsgrad des ausfallenden Eiweißes steigt mit zunehmender Alkalität. Daß die ausfallende Eiweißmasse auch tatsächlich *vor ihrer grob-dispersen Niederschlagsbildung eine stufenweise Löslichkeit mit abnehmendem Dispersitätsgrad* durchläuft und dieser Prozeß, abhängig von Temperatur und Zeit, desto langsamer verläuft und unvollkommener, je mehr wir uns dem Neutralpunkt nähern, davon hat uns schon das späte Ausfallen des Niederschlages einiger Röhrchen der Gefrierpunktsreihe belehrt (s. o.).

Auf der alkalischen Seite unserer Versuche bedürfen diese Verhältnisse kaum einer weiteren Erörterung: es zeigt sich, daß bei vollständigem Inlösungbleiben des Eiweißes doch kein Zentrifugat mehr erhalten wird, das Zentrifugat der anderen Versuche also im wesentlichen aus Eiweiß bestand.

3. *Gebundenes Jod* (Kurve a): Diese uns am meisten interessierende Kurve zeigt auf den ersten Blick einen etwas komplizierteren Verlauf.

Bereits bei $p_H = 5{,}5$ wird eine ansehnliche Jodmenge gebunden. Diese Bindung nimmt mit steigendem p_H noch etwas zu, und erreicht im Neutralpunkt ein relatives Maximum. Dann fällt die Kurve steil ab, um jenseits $p_H = 7{,}5$ wieder beinahe so rasch anzusteigen.

Vergleichen wir diese Feststellungen mit den Folgerungen, die wir aus der Eiweiß- und Niederschlagskurve gezogen haben, so können wir annehmen, daß im sauren Gebiet mit zunehmendem Dispersitätsgrad des Eiweißes die gebundene Jodmenge zunimmt. Im neutralen Gebiet läßt der rasche Abfall der Jodbindungskurve, sobald der Niederschlag verschwindet, die weitere Annahme zu, daß, wenn der maximale Dispersitätsgrad des Eiweißes erreicht und beibehalten wird, auch das gebundene Jod wieder frei wird, und demnach überhaupt im *sauren* Gebiet nur *physikalisch*, d. h. *adsorptiv* gebunden wird. Erst der spätere Anstieg im *Alkalischen* wäre dann als *chemische* Bindung aufzufassen. Diese hat bereits in der Gegend des Neutralpunktes eingesetzt, was auch erklärt, daß die abfallende Bindungskurve durch Adsorption hier nicht mehr die Abszisse erreicht.

Auf alle Fälle ist festzuhalten, daß der Abfall der Kurve des gebundenen Jods beim Übergang vom sauren ins alkalische Milieu stattfindet, d. h. *bei aufgezwungener Ladungsänderung des Eiweißes.*

V.

Wir können feststellen, daß das p_H-Gebiet (zwischen 7,0 und 8,0), in welchem, nach unseren Kurven zu schließen, die größten Wertänderungen statthaben, zum Teil der vitalen Reaktionsbreite des gesunden Organismus entspricht.

Nach Messungen z. B. von *A. Gigon*[32]) zeigt schon *im gesunden Organismus* die Blutreaktion Schwankungen zwischen $p_H = 7{,}24$ und 7,35. Eingriffe, wie Injektionen von Leberextrakt, Glucose oder Insulin bedingen bereits bedeutend größere Schwankungen (z. B. solche von $p_H = 7{,}33$—7,71 nach Injektion von Insulin + Glucose). Wir können also annehmen, daß in pathologischen Zuständen die p_H-Schwankungen merklich größere sind, d. h. unserm oben genannten p_H-Gebiet beinahe entsprechen.

Es kann für den Organismus nicht gleichgültig sein, ob das Jod mehr chemisch oder mehr adsorptiv gebunden wird. Die erwähnten p_H-Schwankungen bringen aber in dieser Hinsicht nicht unbedeutende Änderungen mit sich. Es läßt sich aus unseren Tabellen berechnen, daß zum B. bei Änderung der p_H um 0,15 (7,65—7,80) die an 70 mg Eiweiß gebundene Jodmenge um 0,15 mg variiert, d. h. bezogen auf den Wert bei $p_H = 7{,}65$ um rund 39%, eine nicht zu vernachlässigende Größe.

Die eben festgestellten Tatsachen werfen auch einiges Licht auf die Frage, die sich aus der Betrachtung über *das Jodvorkommen in der Natur* ergibt: Wie kommt es, daß das als so bedeutsam erkannte Jod trotz seinem zweifellos ubiquitären Vorkommen in quantitativ so verschiedenen Verhältnissen an verschiedenen Orten vorkommt, daß sich das Element in einer Gegend stark anreichert und unweit davon im Gegenteil in einer der Jodmangeltheorie entsprechend durchaus ungenügenden Menge zur Verfügung steht?

Bei Beantwortung dieser Frage an Hand unserer Versuchsergebnisse finden wir uns in voller Übereinstimmung mit den Ergebnissen der *v. Fellenberg*schen Untersuchungen[33]).

Auch in der Natur ist die Jodbindung unter wechselnden Bedingungen eine durchaus verschiedene. Die bloß adsorptive Jodbindung in saurem Milieu begünstigt die Verflüchtigung dieses Halogens in elementarer Form. Schon die an sich geringen Schwankungen der p_H im Meerwasser lassen das erkennen[34]). Analog zu bewerten sind die Befunde, wonach Zusatz von Alkali zu Vollsalz[35]) (auch zu Regen- und Schneewasser)[36]) eine Verflüchtigung des enthaltenen Jods hintanhält. Steinkohlenrauch und Kaminruß weisen besonders hohe Jodgehalte auf. Die Verflüchtigung wurde durch die ausgesprochen sauer reagierende Steinkohlenasche begünstigt[37]). Noch augenfälliger erscheinen diese Beziehungen bei der Jodbindung bzw. Jodadsorption in Gesteinen und

Erden. Saure Gesteine wie Bergkristall oder Gneis adsorbieren beträchtlich Jod, kalkreiche alkalische, wie Meeresmolasse oder Effinge-Mergel, wenig oder gar nicht. Das erklärt sich *v. Fellenberg* aus der entgegengesetzten Ladung der sauren Böden zum Jodion[38]).

Umgekehrt ist die einmal eingetretene chemische Bindung des Jods im Alkalischen eine ungleich beständigere und dauerhaftere als die adsorptive. Das Freiwerden von Jod beim Überleiten von Luft [nach *v. Fellenberg*[39])] durch Wirkung anorganischer Katalysatoren erreicht nur bei sauren Gesteinen und Erden hohe Werte. Da nun die relative Zunahme an Jod bei der Verwitterung in einem umgekehrten Verhältnis steht zu dieser durch die Reaktion stark beeinflußbaren, spezifisch katalytischen Wirkung, ist es erklärlich, daß die Reaktion der Böden ceteris paribus für die Jodanreicherung ausschlaggebende Bedeutung hat und auf diese Weise unter Umständen für die Ätiologie einer Kropfendemie in Betracht fallen kann. Daß die p_H-Werte der verschiedenen Erden in weiten Grenzen variieren können, haben u. a. die Bestimmungen an der Schweiz. landwirtschaftlichen Untersuchungsanstalt Oerlikon[40]) ergeben*).

Die Untersuchungen *v. Fellenbergs* „über das Vorkommen von Jod in den Naturprodukten dreier aargauischer Dörfer[41]) bringen Beispiele dafür, daß die Alkalität des Bodens unter sonst gleichen Bedingungen annähernd ein Gradmesser für das Kropfvorkommen sein kann.

Wir haben bei unseren Versuchen stets *Menge* und *Art des jodbindenden Stoffes*, eine in der Natur sehr variable Größe, willkürlich dauernd konstant gehalten. Auch das *Ionenmilieu*, das, wie wir bereits oben in Kürze feststellten, merklichen Einfluß auf den quantitativen Verlauf der beobachteten Vorgänge ausübt, wurde nicht geändert und dadurch ein diesbezügl. Einfluß ausgeschaltet.

Die Bedeutung dieser 3 variablen Größen genauer zu betrachten, soll aber zum Inhalt einer nächsten Mitteilung werden.

Zusammenfassung.

1. In Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes des Schilddrüsenproblems haben wir zunächst die Frage studiert, unter welchen Bedingungen erfolgt eine Jodbindung im Organismus.

2. Modellversuche an Phenol-Wasser-Systemen und an Serum ergaben übereinstimmend:

a) die Bindung des Jods ist eine Funktion der p_H. Im Speziellen zeigt sich, daß im sauren Gebiet die adsorptive, im alkalischen die chemische Jodbindung vorherrscht. Die adsorptive Bindung ist außerdem abhängig vom Dispersitätsgrad des Eiweißes.

*) Danach berechnet sich z. B. p_H der Effingerschichten in Effingen mit 8,19, diejenige der Meeresmolasse von Hunzenschwil mit 5,03.

b) bei gleichem p_H und gleichem Dispersitätsgrad ist die Jodbindung außerdem noch beeinflußbar durch die qualitative Zusammensetzung des Ionenmilieus.

3. Vorliegende Ergebnisse sind geeignet, neues Licht auf die Bindungsverhältnisse des Organismus im gesunden und kranken Zustand zu werwerfen und bringen gleichzeitig einen Beitrag darüber, wie man sich das quantitativ so verschiedene örtliche Vorkommen des Jods in der Natur zu erklären hat.

Literaturverzeichnis.

[1]) Zit. bei *v. Fellenberg:* Biochem. Zeitschr. **139**, 371ff. — [2]) *Baumann:* Zeitschr. f. physikal. Chem. **21**. 1895 und **22**. 1896. — [3]) Zit. bei *Müller:* l. c. — [4]) *Wagner v. Jauregg:* Zur Kropffrage. Beil. z. Wien. klin. Wochenschr. 1924, H. 16. — [5]) *Hunziker, H.:* Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung. 1915. — *Hunziker, H.:* Der Kropf in der Schweiz. 1918. — *Hunziker, H.:* Prophylaxe der großen Schilddrüse. 1924. — [8]) *Bayard:* Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 31 u. 32. — [9]) *Eggenberger:* Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 9. — [10]) *Eggenberger:* Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 29. — [10]) *Lill:* Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 51. — [11]) *Mc. Clendon* und *I. C. Hathaway:* Journ. of the Americ. med. assoc. **82**, Nr. 21. 1924. — *v. Fellenberg, Th.:* Vorkommen von Jod in der Natur I. Biochem. Zeitschr. **139**. 1923; Vorkommen von Jod in der Natur II. Biochem. Zeitschr. **152**. 1924; Über den Kreislauf des Jods. Schweiz. med. Wochenschr. 1925, Nr. 3.; Untersuchungen über jodiertes Kochsalz und über das Vorkommen von Jod in den Naturprodukten dreier aargauischer Dörfer. Beil. z. Bull. d. Eidgen. Gesundheitsamtes 1924, Nr. 6. — [13]) *Klinger* und *Herzfeld:* Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 29. — [14]) Biochem. Zeitschr. **152**, 153ff. — [15]) *v. Pfaundler:* Jahrb. f. Kinderheilk. 1924. — [16]) *Carrison, Mc.:* Brit. med. journ. 1922, Nr. 3188. — [17]) *Stiner:* Schweiz. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17. — [18]) *Wagner v. Jauregg:* l. c. — [19]) *Hunziker: l. c.* — [20]) *Adler:* Schilddrüse und Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol. **86**. — [21]) *Siemens:* Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 51. — [22]) *Müller, H.:* Inaug.-Diss. Zürich 1923. — *v. Fellenberg:* Untersuchungen über Jodstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. **142**. 1923. — [24]) Aus Handb. d. Biochemie (*Aron* u. *Gralke*) I. 1. A^1, S. 8. — [25]) *Penny* und *Kossler:* Über maßanalyt. Bestimmung der Phenole im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**. 1893. — [26]) *Michaelis* und *Pechstein:* Der isoelektrische Punkt des Caseins. Biochem. Zeitschr. **47**. 1912. — [27]) *Barger* und *Field:* Journ. of chem. soc. **101**. 1912. — [28]) *Hunziker, H.:* Der Kropf in der Schweiz. S. 28. — [29]) *Bayard:* Beiträge zur Schilddrüsenfrage. 1919. — [30]) *Hofmeister:* Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**, 159. 1898. — [31]) *Kurajeff: Zeitschr. f.* physiol. Chem. **26**. 1898/99; **31**. 1900/1901. — [32]) *Gigon, A.:* Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blute. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **44**. 1924. — [33]) Biochem. Zeitschr. **139**; **152**. — [34]) Biochem. Zeitschr. **152**, 133. — [35]) Biochem. Zeitschr. **139**, 380f. — [36]) l. c., S. 422. — [37]) l. c., S. 437. — [38]) Biochem. Zeitschr. **152**, 153f. — [39]) l. c., S. 172f. — [40]) l. c., S. 166. — [41]) Beil. z. Bull. d. Eidgen. Gesundheitsamtes 1924, Nr. 6.